

# Τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου για βελτίωση της πρόγνωσης

Kevin S. Channer Ever και D. Grech

### Επισκόπηση

- Ορισμένα προσωπικά χαρακτηριστικά όπως και ο τρόπος ζωής ορισμένων ατόμων υποδεικνύουν μεγάλη πιθανότητα παρουσίασης στεφανιαίων καρδιακών νόσων και ονομάζονται παράγοντες κινδύνου.
- Οι τρεις κύριοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι το κάπνισμα, η υπερχοληστερολαιμία και η υπέρταση. Άλλοι τροποποιήσιμοι παράγοντες που συνδέονται με τον τρόπο ζωής περιλαμβάνουν μία διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά, παχυσαρκία και καθιστική ζωή.
- Οι στρατηγικές πρόληψης (πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη) στοχεύουν στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ή καθυστέρησης της εξέλιξης του αθηρώματος, στη σταθεροποίηση των πλακών και στη μείωση του κινδύνου διάβρωσης ή ρήξης τους. Τα μέτρα αυτά μπορούν να μειώσουν συλλογικά τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων (θνησιμότητα, έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό) κατά περίπου 75–80%.
- Η διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI) ή η επαναγγείωση με αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα (CABG) δεν αποτελούν θεραπεία των στεφανιαίων καρδιακών νόσων και χρησιμοποιούνται κατά βάση για τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Ενδέχεται να έχουν μικρό ή καθόλου προγνωστικό αντίκτυπο στη χρόνια σταθερή στηθάγχη. Ωστόσο, η CABG και η PCI παρέχουν σημαντικό όφελος στη βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη θνησιμότητα που προκαλεί το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, και συγκεκριμένα, η πρωτογενής διαδερμική στεφανιαία επέμβαση για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST.

Σε κοινωνίες ευζωίας, η στεφανιαία αρτηριακή νόσος προκαλεί βαριά αναπηρία και μεγαλύτερη θνησιμότητα από οποιαδήποτε άλλη νόσο συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου. Εκδηλώνεται ως ελαφρά ισχαιμία, στηθάγχη, ασταθής στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία, καρδιακή ανεπάρκεια και ξαφνικό θάνατο. Αν και είναι το αποτέλεσμα του σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας και των επιπτώσεών της, η πραγματική αιτία αυτής της διαδικασίας αγνοείται. Εντούτοις, οι μεταβλητές πρόβλεψης – γνωστές και ως παράγοντες κινδύνου – έχουν προσδιοριστεί, γεγονός που αυξάνει τις πιθανότητες της πρόωρης ανάπτυξής της. Οι παράγοντες κινδύνου μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι (Πίνακας 1.1).

Σαφώς, δεν είναι δυνατόν να προληφθεί ο αυξημένος κίνδυνος που σχετίζεται με τη γήρανση, με ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό ή με το άρρεν φύλο. Ωστόσο, είναι πολλοί

οι παράγοντες που μπορούν να βελτιωθούν ουσιαστικά με παρεμβάσεις. Επιπλέον, υπάρχουν ορισμένες πτυχές του τρόπου ζωής, οι οποίες έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Οι παράγοντες κινδύνου δεν είναι απλώς προσθετικοί αλλά μπορεί να είναι συνεργικώς αθροιστικοί. Ορισμένα δεδομένα από επιδημιολογικές έρευνες έδειχναν για καιρό ότι οι συνδυασμοί των παραγόντων κινδύνου παράγουν εκθετικούς κινδύνους (Εικόνες 1.1 και 1.2). Αυτό αφορά και τους άντρες και τις γυναίκες. Οι παράγοντες κινδύνου δεν είναι στατικοί αλλά αυξάνονται με την ηλικία. Αυτό ίσως εξηγεί μερικώς την ανεξάρτητη επίδραση της ηλικίας. Η αρτηριακή πίεση αυξάνεται φυσιολογικά με την ηλικία και συνεπώς οποιονδήποτε ορισμό και να δώσουμε για την υπέρταση, η συχνότητα της κατάστασης αυτής θα αυξάνει με την ηλικία. Η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια αυξάνονται με την ηλικία όπως και η ινσουλινοαντίσταση και ο δείκτης μάζας σώματος.

### Επίδραση των παραγόντων κινδύνου

#### Κάπνισμα

Το κάπνισμα προσδίδει τον πενταπλάσιο σχετικό κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακό θάνατο. Αντίθετα, η διακοπή του καπνίσματος έχει μία σχεδόν άμεση επίδραση στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά περίπου 50%. Οι πρώην καπνιστές, ωστόσο, εξακολουθούν να έχουν ένα υψηλότερο ποσοστό κινδύνου από τους διάβιου μη καπνιστές. Σε μία μελέτη, το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών που σταμάτησαν το κάπνισμα μετά από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε 8 έτη παρακολούθησης ήταν περίπου 75% σε σύγκριση με το 60% των ασθενών που εξακολούθησαν να καπνίζουν. Παρομοίως, ένα δεύτερο έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι περίπου δύο φορές συχνότερο σε καπνιστές παρά σε εκείνους που σταμάτησαν το κάπνισμα μετά το πρώτο έμφραγμα. Σε 8 έτη παρακολούθησης, ένα νέο έμφραγμα του μυοκαρδίου είχε περίπου 38% πιθανότητα να εμφανιστεί σε καπνιστές έναντι του 22% όσων το σταμάτησαν. Συνοψίζοντας, το κάπνισμα αυξάνει τη θνησιμότητα κατά περίπου 2,5 φορές και μειώνει την επιβίωση κατά μέσο όρο κατά περίπου 10 χρόνια.

#### Υπερλιπιδαιμία

Η υψηλή χοληστερόλη του αίματος σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ωστόσο, ως μεμονωμένος παράγοντας κινδύνου είναι σχετικά μικρός, ενώ γίνεται μεγαλύτερος όταν συνδυάζεται με κάπνισμα, υπέρταση και διαβήτη. Επί-

**Πίνακας 1.1** Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πρόωρης ισχαιμικής καρδιακής νόσου και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Παράγοντας κινδύνου	ΣΚ*	Τροποποιήσιμος	Μη		ΚΑΠ (%)†
			τροποποιήσιμος	ΣΚ για OEM**	
Κάπνισμα	5,1	✓	-	2,87*	35,7*
Ηλικία	4,7	-	✓	-	-
Μη φυσιολογικό επίπεδο λιπιδίων	3,1	✓	-	3,25	49,2
Υπέρταση	3,1	✓	-	1,91	17,9
Διαβήτης	2,0	✓	-	2,37	9,9
Άρρεν φύλο	2,0	-	✓	-	-
Παχυσαρκία	1,8	✓	-	1,12	20,1
Θετικό οικογενειακό ιστορικό	1,5	-	✓	-	-
Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες	-	-	✓	2,67	32,5
5x ημερήσια κατανάλωση φρέσκων φρούτων/λαχανικών	-	✓	-	0,70	13,7
Τακτική κατανάλωση αλκοόλ	-	✓	-	0,91	6,7
Τακτική άσκηση	-	✓	-	0,86	12,2

Οι ασαφείς παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν: υπερτριγλυκεριδαίμια, λιποπρωτεΐνη (a), μικρο-λευκωματουρία, ουρικό οξύ, ρενίνη, ινωδογόνο, C- αντιδρώσα πρωτεΐνη και υπερομοκυστεΐναιμία.

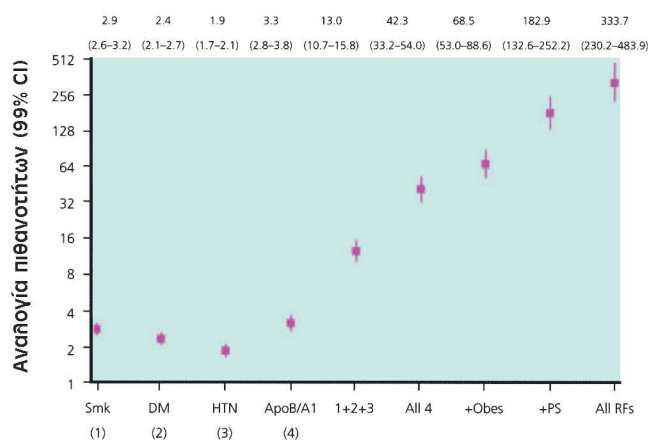
\* Σχετικός Κίνδυνος.

† Από τη μελέτη ασθενών-μαρτύρων INTERHEART. Yusuf S et al. Lancet 2004; 364: 937-52.

‡ Για νυν και πρώην καπνιστές.

\*\* ΣΚ για OEM: Σχετικός Κίνδυνος για Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου. ΚΑΠ (%): Κίνδυνος Αποδοτέος στον Πληθυσμό για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Σημείωση: Αυτοί οι 9 παράγοντες κινδύνου αναφέρονται στο 90% του αποδοτέου κινδύνου του αντρικού πληθυσμού και στο 94% του γυναικειού. Οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες περιελάμβαναν την κατάθλιψη, το άγχος στον χώρο εργασίας ή στο σπίτι, το μέτριο ή μεγάλο άγχος για τα οικονομικά, το ένα ή περισσότερα πρόσφατα περιστατικά, χαμηλό επίπεδο ελέγχου. Ο πληθυσμός ελέγχου αποτελούνταν από ασθενείς που έχουν εισαχθεί σε νοσοκομείο χωρίς καρδιακές παθήσεις (58%) και από επισκέπτες του νοσοκομείου (36%). Μία μειοψηφία αποτέλεσαν οι WHO MONICA controls (3%) και άλληλοι άγνωστοι (3%).



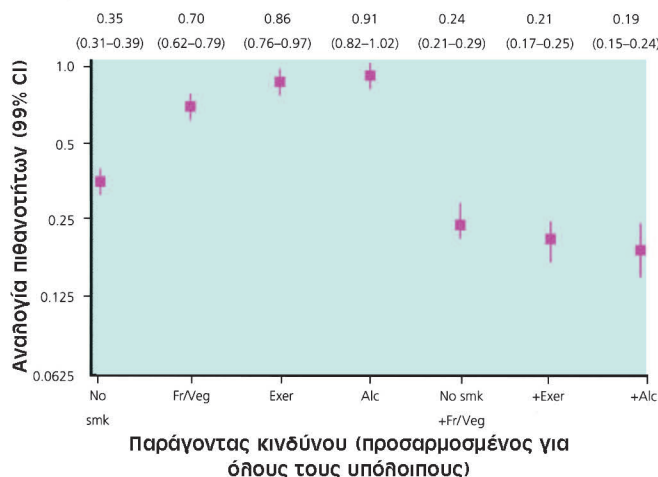
**Εικόνα 1.1** Η αρνητική επίδραση ενός μόνο ή ενός συνδυασμού παραγόντων κινδύνου ως προς τον κίνδυνο εκδήλωσης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Smk, κάπνισμα, DM, σακχαρώδης διαβήτης, HTN, υπέρταση, ApoB/A1, παθολογικά λιπίδια, Obes, παχυσαρκία, PS, ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, RF, παράγοντες κινδύνου. Από τη μελέτη ασθενών-μαρτύρων INTERHEART. Yusuf S et al. Lancet 2004; 364: 937-52.

σης, αλληλεπιδρά σημαντικά με την ηλικία. Στους άνδρες, ο κίνδυνος είναι ο διπλάσιος λόγω της χοληστερόλης του ορού από το χαμηλότερο πεμπτημόριο του πληθυσμού (<200 mg/dl· 5,2mmol/l) στο υψηλότερο (>260 mg/dl· >6,7 mmol/l).

## Υπέρταση

Τόσο η διαστολική όσο και η συστολική υπέρταση έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακό θάνατο. Ο σχετικός κίνδυνος της συνεχώς υψηλής αρτηριακής πίεσης που είναι >160 mmHg συστολική είναι 4 φορές μεγαλύτερος από συστολική αρτηριακή πίεση <120 mmHg.

Ο σχετικός κίνδυνος της συνεχώς υψηλής διαστολικής αρτηριακής πίεσης των >100 mmHg είναι 3 φορές υψηλότερος έναντι της διαστολικής πίεσης των <80 mmHg. Στοιχεία



**Εικόνα 1.2** Η ευεργετική επίδραση ενός μόνο ή ενός συνδυασμού παραγόντων κινδύνου ως προς τον κίνδυνο εκδήλωσης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. No smk, μη καπνιστής, Fr/Veg, καθημερινά 5 φρέσκα φρούτα/λαχανικά, Exer, τακτική άσκηση, Alc, συχνή κατανάλωση αλκοόλ. Από τη μελέτη ασθενών-μαρτύρων INTERHEART. Yusuf S et al. Lancet 2004; 364: 937-52.

ερευνών δείχνουν ότι η μείωση της διαστολικής πίεσης κατά 5–6 mmHg και της συστολικής πίεσης κατά 10–14 mmHg σε 5 έτη με φαρμακευτική αγωγή μειώνει όντως την καρδιακή θνησιμότητα και το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ηλικιωμένους κατά περίπου 20%, και σε νέους ανθρώπους κατά περίπου 14%. Στοιχεία από τη διαχρονική επιδημιολογική μελέτη στο Framingham έδειξαν ότι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας που διαγιγνώσκεται με ηχωκαρδιογραφία σχετίζεται με τον διπλάσιο κίνδυνο θνησιμότητας στις γυναίκες και αυξημένο κατά 1.5 φορές κίνδυνο στους άνδρες σε περίοδο 4 ετών.

## Σακχαρώδης διαβήτης

Πρόκειται για έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για πρόωρη αγγειακή νόσο, εγκεφαλικό, έμφραγμα

του μυοκαρδίου και θάνατο. Ο διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου κατά 1,5 φορές στην ηλικία των 40–49 και κατά 1,7 φορές στην ηλικία των 50–59 στους άνδρες και κατά 3,7 φορές στην ηλικία των 40–49 και 2,4 φορές στην ηλικία των 50–59 στις γυναίκες. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι ο έλεγχος του διαβήτη είναι σημαντικός για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, με συσχετισμούς μεταξύ των καρδιαγγειακών επεισοδίων, της ισχαιμικής καρδιακής νόσου και του ποσοστού θνησιμότητας καθώς και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Η ακόμη αποτελεσματικότερη μείωση του κινδύνου σχετίζεται με την επιθετική θεραπεία των συχνά συσχετιζόμενων παραγόντων στους διαβητικούς ασθενείς: υπέρταση, ανωμαλίες λιπιδίων και παχυσαρκία.

### Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αυξάνεται με επιδημικές διαστάσεις και προσδίδει ένα προγνωστικό μειονέκτημα. Εκείνοι με δείκτη μάζας σώματος (βάρος/ύψος<sup>2</sup>) 25–29 kg/m<sup>2</sup> θεωρούνται υπέρβαροι και εκείνοι >32 κατηγοριοποιούνται ως παχύσαρκοι. Οι τελευταίοι έχουν διπλάσια σχετική αύξηση του ποσοστού θνησιμότητας για όλα τα αίτια και τριπλάσια αύξηση του ποσοστού καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Μία μελέτη έδειξε ότι ένας υψηλός δείκτης μάζας σώματος σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, ειδικά όταν επρόκειτο για νέους ανθρώπους ηλικίας 30–44. Πιο πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η περιφέρεια της μέσης αποτελεί ένα σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καθώς η σπλαγγνική (ενδοκοιλιακή) παχυσαρκία ή η παχυσαρκία κορμού φαίνεται να είναι κυρίαρχη αιτιολογία. Η αυξημένη περιφέρεια μέσης αποτελεί απαραίτητο κριτήριο για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, εκτός από τουλάχιστον δύο εκ των τεσσάρων κριτηρίων (Πίνακας 1.2).

Παρά το «παράδοξο της παχυσαρκίας» –οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο που έχει εκδηλωθεί φαίνεται να έχουν ευνοϊκότερη πρόγνωση από του πιο αδύνατους ασθενείς– υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τη σκόπιμη μείωση του βάρους για την πρόληψη και θεραπεία των καρδιαγγειακών νόσων. Επιπλέον, οι επεμβατικές δοκιμές που περιλαμβάνουν βariatρική χειρουργική για νοσογόνο παχυσαρκία έχουν δείξει ότι η σημαντική μείωση του βάρους έχει ως αποτέλεσμα ένα σημαντικό μειωμένο ποσοστό θνησιμότητας.

### Η σωματική δραστηριότητα και η καλή φυσική κατάσταση

Υπάρχει μία στενή αντίστροφη σχέση μεταξύ της καλής καρδιοαναπνευστικής φυσικής κατάστασης και των καρδιακών εκβάσεων, όπως η στεφανιαία νόσος και ο θάνατος. Κάτι τέτοιο μπορεί εύκολα να αξιολογηθεί με τη δοκιμασία κοπώσεως. Οι ασθενείς με χαμηλό επίπεδο καλής καρδιοαναπνευστικής κατάστασης έχουν ένα μεγαλύτερο κατά 70% κίνδυνο θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία και ένα μεγαλύτερο κατά 56% κίνδυνο για στεφανιαία ή καρδιαγγειακά επεισόδια σε σύγκριση με εκείνους που έχουν ένα υψηλό επίπεδο καλής φυσικής κατάστασης. Όσοι έχουν ένα μέτριο επίπεδο καλής φυσικής κατάστασης έχουν ένα μεγαλύτερο κατά 40% κίνδυνο θνησιμότητας και ένα μεγαλύτερο κατά 47% ποσοστό για στεφανιαία ή καρδιαγγειακά επεισόδια από εκείνους που έχουν έναν καλύτερο επίπεδο καλής φυσικής κατάστασης. Μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα (CABG), τα προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης που

**Πίνακας 1.2** Ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου από τη Διεθνή Ομοσπονδία για τον Διαβήτη (International Diabetes Federation) με εστίαση στην περιφέρεια της μέσης.

Κοιλιακή παχυσαρκία συν τουλάχιστον δύο από τα εξής:	>94 cm στους άνδρες, >80 cm στις γυναίκες
Αυξημένα τριγλυκερίδια	≥1,7 mmol/l
Μειωμένη κολλιπαστερόλη-HDL	<1,0 mmol/l στους άνδρες, 1,3 mmol/l στις γυναίκες
Υψηλή πίεση του αίματος	>130/80 mmHg
Αυξημένη γλυκόζη πλάσματος νηστείας	≥5,6 mmol/l

HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας.

προωθούν την άσκηση και την απώλεια βάρους μπορούν να βελτιώσουν το προφίλ του καρδιομεταβολικού κινδύνου των ασθενών.

### Το Φύλο

Οι άνδρες έχουν το διπλάσιο ποσοστό καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε σχέση με τις γυναίκες, σε οποιαδήποτε ηλικία και σε οποιοδήποτε μέρος του κόσμου. Αυτό πιθανώς σχετίζεται με την ευεργετική επίδραση των ορμονών του θηλυκού φύλου, ειδικά των οιστρογόνων, καθώς ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στις γυναίκες αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση. Ωστόσο, δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έδειξαν ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) δεν μείωσε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των γυναικών. Μάλιστα, οι θρομβωτικές επιδράσεις των οιστρογόνων επιτάχυναν την εκδήλωση θανατηφόρων ή μη καρδιαγγειακών επεισοδίων, ειδικά κατά τα πρώτα έτη της θεραπείας. Οι γυναίκες φαίνεται να κατέχουν διαφορετικά σταθμισμένους παράγοντες κινδύνου από τους άνδρες για λόγους που δεν είναι σαφείς.

Πιο πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ισχυρούς συσχετισμούς ανάμεσα στην επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση και τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης των ανδρών που παρακολουθούνταν για 4–8 έτη. Το χαμηλό επίπεδο τεστοστερόνης των ανδρών έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται με το αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας. Η HRT στους άνδρες δεν έχει αποδειχθεί ακόμη ότι μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αν και τα αποτελέσματα των μελετών σε ζώα είναι ενθαρρυντικά.

### Οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες

Ορισμένοι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες διπλασιάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νόσων. Η κοινωνική τάξη έχει σημαντική επίδραση στο ποσοστό θνησιμότητας λόγω καρδιακής νόσου με τις κοινωνικές ομάδες χαμηλού εισοδήματος να έχουν ένα υπερβολικά μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας σε σχέση όσους έχουν ένα υψηλότερο εισόδημα. Αυτό δεν σχετίζεται απλά με τη στέρηση. Μέσα στην ίδια ομάδα εργασίας (π.χ. Οι δημόσιοι υπάλληλοι του Γουάιτχολ), το ποσοστό των καρδιαγγειακών επεισοδίων και θνησιμότητας αποδείχθηκε 2–3 φορές υψηλότερο στους εργαζόμενους με χαμηλή κοινωνικοοικονομική θέση σε σύγκριση με εκείνους που έχουν υψηλή κοινωνικοοικονομική θέση. Στην πραγματικότητα υπάρχει μικρή σχέση μεταξύ του πραγματικού μέσου εισοδήματος και το προσδόκιμο ζωής. Δεν είναι μόνο ζήτημα χρημάτων. Το ποσοστό θνησιμότητας είναι 2–3 φορές υψηλότερο σε ανθρώπους με φτωχές κοινωνικές συνδέσεις σε σχέση με εκείνους που έχουν καλά κοινωνικά δίκτυα υποστήριξης. Τα αίτια είναι ασαφή αλλά δεν εξηγούνται από τις διαφορές σε άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα.

## Η κατάθλιψη

Η κατάθλιψη φέρει μία δυσμενή πρόγνωση, ειδικά σε σχέση με τη στεφανιαία αρτηριακή νόσο και συνδέεται με οκταπλάσια αύξηση στον καρδιαγγειακό θάνατο. Οι ασθενείς με κατάθλιψη έχουν πέντε φορές μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας έπειτα από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν υπάρχει κανένα στοιχείο που να δείχνει ότι η θεραπεία της κατάθλιψης με οποιαδήποτε αγωγή αντιστρέφει το υπερβολικό ποσοστό θνησιμότητας. Η κατάθλιψη επίσης επηρεάζει το αποτέλεσμα μίας επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (bypass surgery). Μετά τον έλεγχο της ηλικίας, του φύλου, του αριθμού μοσχευμάτων, του διαβήτη, του καπνίσματος, του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και των προηγούμενων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, η μέτρια ή βαριά κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης αύξησε τον κίνδυνο θανάτου κατά 2,4 φορές, και η ήπια προς μέτρια κατάθλιψη που διήρκησε έξι μήνες προσέδωσε μία αύξηση του κινδύνου θανάτου κατά 2,2 φορές σε περίοδο παρακολούθησης 5 ετών.

## Η αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου

Η διαστρωματοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου διεξάγεται μέσω του κλινικού ιστορικού, της σωματικής εξέτασης και των βιοδεικτών ορού. Μετά εκτενή επιβεβαίωση, εργαλεία όπως το Framingham risk score ή το Reynolds risk score, υιοθετήθηκαν στην κλινική πρακτική από τους περισσότερους επαγγελματίες πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Αυτά τα εργαλεία αξιολόγησης μπορούν να προσδιορίσουν τους ασθενείς με εκδηλωμένους παράγοντες κινδύνου που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο και που πιθανότατα θα ωφελούνταν από την πρωτοβάθμια πρόληψη. Υπάρχουν, ακόμη, διάφορες εκτιμήσεις κινδύνου που παρέχονται ηλεκτρονικά από το Διαδίκτυο ([www.riskscore.org.uk](http://www.riskscore.org.uk)· [www.bhsoc.org](http://www.bhsoc.org)), οι οποίες έχουν χρησιμοποιήσει μεγάλο αριθμό ανθρώπων στον οποίο βασίζεται και η αξιολόγηση του κινδύνου. Ενδέχεται να έχουν ορισμένους περιορισμούς δεδομένου ότι είναι εκτιμήσεις σημείου που εξαρτώνται άμεσα από την ηλικία καθώς επίσης και από τις πραγματικές μετρήσεις της πίεσης του αίματος και της χοληστερίνης, οι οποίες μπορεί να μην είναι σταθερές.

Πιο πρόσφατα, η μη επεμβατική απεικόνιση της στεφανιαίας πλάκας με τη χρήση της μαγνητικής αντήχησης της καρδιάς (CMR) και η ασβεστοποίηση με μέτρηση του ασβεστίου των στεφανιαίων αγγείων χρησιμοποιώντας την πολυτομική υπολογιστική τομογραφία (MSCT) με σάρωση έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του πληθυσμού υψηλότερου κινδύνου. Εντούτοις, είναι μέχρι στιγμής αβέβαιο το αν η τροποποίηση της θεραπείας αυτής της ομάδας θα οδηγήσει σε ένα βελτιωμένο κλινικό αποτέλεσμα.

## Οι επιπτώσεις των φαρμακευτικών αγωγών

Δύο είναι οι ευδιάκριτες ομάδες ασθενών που μπορούν να θεραπευτούν με φαρμακευτική αγωγή. Η πρώτη περιλαμβάνει εκείνους που έχουν τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πρόωρης αγγειακής νόσου, που δεν έχει ακόμη εκδηλωθεί, και κατηγοριοποιείται ως πρωτογενής πρόληψη. Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει τους ασθενείς εκείνους που έχουν εκδηλώσει καρδιαγγειακή νόσο, όπως το να έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, περιφερική αγγειακή νόσο και εγκεφαλικό, και κατηγοριοποιείται ως δευτερογενής πρόληψη. Ο ιατρός πρέπει να σταθμίζει τους κινδύνους και τα

οφέλη της θεραπείας στον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Παραδείγματος χάριν, στους ασθενείς με εκδηλωμένη καρδιαγγειακή νόσο, ο ουδός για έναρξη φαρμακευτικής αγωγής είναι πολύ χαμηλότερος λόγω του ότι υπάρχει μεγαλύτερο όφελος απ' ό,τι κίνδυνος από δεδομένη φαρμακευτική αγωγή. Στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο αλλά δεν έχουν εκδηλώσει ακόμη τη νόσο, οι κίνδυνοι ενδέχεται να αντισταθμίζουν τα οφέλη, ειδικά αν το σύνολο των πιθανοτήτων εκδήλωσης καρδιαγγειακού επεισοδίου είναι μικρό. Στην περίπτωση αυτή, η ηλικία διαδραματίζει ένα πολύ σημαντικό ρόλο, καθώς ο κίνδυνος εκδήλωσης αγγειακής νόσου αυξάνεται εκθετικά μετά την ηλικία των 65 ετών. Επιπλέον, λόγω του ότι ο απόλυτος κίνδυνος ενός επεισοδίου αυξάνεται με την ηλικία, οι αποφάσεις σχετικά με την καταλληλότητα της πρωτογενούς πρόληψης θα πρέπει να αναθεωρούνται σε τακτική βάση κατά την ηλικιακή ωρίμαση του ασθενούς. Για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία, ο ιατρός μπορεί να βοηθηθεί από τις διαθέσιμες συσκευές υπολογισμού του κινδύνου.

## Η ασπιρίνη

Η ασπιρίνη αναχαιτίζει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με την αναστολή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση-1 (COX-1) στα αιμοπετάλια καταστέλλοντας τη βιοσύνθεση της προσταγλανδίνης G2/H2 και της θρομβοξάνης A2. Είναι το πιο συνηθισμένο φάρμακο που συνταγογραφείται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων. Η χρήση της σε ασθενείς έπειτα από πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σχετίζεται με μείωση του ποσοστού θνησιμότητας κατά περίπου 25% (μελέτη ISIS-2). Όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι το έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο αιφνίδιος θάνατος, σαν σύνθετο καταληκτικό σημείο, μειώνονται κατά περίπου 30%. Τα ευεργετικά αποτελέσματα φαίνονται σχεδόν αμέσως μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Ωστόσο, το όφελος της ασπιρίνης είναι η αναβολή του επεισοδίου και όχι η πρόληψή του. Με τη σύγκριση του ποσοστού επεισοδίων των ασθενών που λαμβάνουν ασπιρίνη και εικονικά φάρμακα, είναι δυνατό να εκτιμηθεί η καθυστέρηση των επεισοδίων που οφείλεται στο φάρμακο αυτό. Το μέσο όφελος της ασπιρίνης είναι η καθυστέρηση του ποσοστού επεισοδίων κατά 24 μήνες το πολύ. Όσον αφορά την πρωτογενή πρόληψη, η ασπιρίνη παραμένει αμφιλεγόμενη καθώς το σχετικά μικρό όφελος αντισταθμίζεται με γαστρεντερικά προβλήματα όπως η αιμορραγία.

## Η κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη, ένα παράγωγο θειονουριδίνης, προλαμβάνει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) και κατά συνέπεια αναστέλλει την ενεργοποίηση του συμπλέγματος της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa.

Όσον αφορά στην πρωτογενή πρόληψη, η κλοπιδογρέλη δεν προσφέρει κανένα μεγαλύτερο όφελος από την ασπιρίνη και μπορεί να προκαλέσει και βλάβες. Στη μελέτη CHARISMA, μία μακροχρόνια δοκιμή της ασπιρίνης σε συνδυασμό με την κλοπιδογρέλη έναντι μόνο της ασπιρίνης, δεν υπήρχε σημαντικά μεγαλύτερο όφελος από αυτό που προσφέρει η ασπιρίνη μόνη της και υπήρχε περίπτωση βλάβης στους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου που υποδηλώνουν καρδιαγγειακή νόσο σε σχέση με εκείνους που είχαν ήδη εκδηλώσει τη νόσο. Ωστόσο, αποδείχθηκε ότι το φάρμακο μειώνει τα καρδιαγγειακά επεισόδια των ασθενών με έκδηλη αγγειακή νόσο στον ίδιο περίπου βαθμό με την ασπιρίνη.

Σε περίπτωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου χωρίς ανάσπαση του ST, οι ασθενείς είχαν λιγότερα ισχαιμικά καταληκτικά σημεία όταν ακολουθούσαν θεραπεία που συνδυάζει την κλοπιδογρέλη και την ασπιρίνη σε σύγκριση με όταν η θεραπεία τους περιελάμβανε μόνο την ασπιρίνη, ανεξάρτητα από το εάν η διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI) πραγματοποιούνταν (μελέτη CURE). Σε περίπτωση αντιμετώπισης του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση ST με ασπιρίνη και θρομβολυτική θεραπεία, η προσθήκη της κλοπιδογρέλης για 1 μήνα παρείχε ένα μικρό αλλά σημαντικό όφελος στον 1 μήνα (μελέτες CLARITY και COMMIT).

### Φάρμακα για τη μείωση της χοληστερίνης

Οι στατίνες είναι αναστολείς του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρικού συνενζύμου A (HMG-CoA) και έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν το ποσοστό θνησιμότητας οποιαδήποτε αιτίας και τα καρδιαγγειακά επεισόδια (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, εγκεφαλικό) τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου (Εικόνα 1.3).

Σε μία μετα-ανάλυση που περιελάμβανε πάνω από 70.000 ασθενείς χωρίς εκδηλωμένη καρδιαγγειακή νόσο αλλά με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, η θεραπεία με στατίνη συνδέθηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία κατά 12%, των πολύ σοβαρών στεφανιαίων επεισοδίων κατά 30% και των πολύ σοβαρών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 19%. Επιπρόσθετα, η χρήση των στατινών δεν σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου.

Οι στατίνες ενδέχεται να έχουν πρόσθετα αντιαιμοπεταλιακά και αντιφλεγμονώδη οφέλη. Πρόσφατα, η μελέτη JUPITER έδειξε ότι η ροσουβαστατίνη μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων σε φαινομενικά υγιείς ανθρώπους χωρίς υπερλιπιδαιμία αλλά με αυξημένα επίπεδα στην υψηλής ευαισθησίας αντιδρώσα πρωτεΐνη C (hs-CRP). Η πρόταση ότι τα αυξημένα επίπεδα hs-CRP μπορεί να αποτελούν δείκτη κινδύνου ή παράγοντα κινδύνου παραμένει αβέβαιη. Δεν έχει αποδειχθεί ότι οι στατίνες οφελούν τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Για τους ασθενείς με κλινικές ενδείξεις καρδιαγγειακής νόσου (που να έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου ή

εγκεφαλικό επεισόδιο), οι μεγάλης κλίμακας δοκιμές έδειξαν ότι ο κίνδυνος θνησιμότητας ανά έτος είναι περίπου 3% και μειώνεται στο 2,5% με τη λήψη συμβαστατίνης. Ομοίως, μακροχρόνιες μελέτες ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης έχουν δείξει ότι ο μέσος όρος (50%) επιβίωσης είναι περίπου 17 έτη και ανέρχεται σε περίπου 3% ετησίως. Σε αυτές τις μελέτες ιστορικού, είναι επίσης σαφές ότι κι άλλοι παράγοντες επηρεάζουν την επιβίωση μετά από ένα επεισόδιο, και ειδικότερα ο βαθμός βλάβης της αριστερής κοιλίας και η επιβάρυνση της στεφανιαίας αρτηριακής νόσου (ο αριθμός των αγγείων που νοσούν). Ομοίως, η συννοσηρότητα που σχετίζεται με τη νόσο άλλων συστημάτων οργάνων επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση και ιδιαίτερα η ύπαρξη διαβήτη και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Έχει αποδειχθεί, επίσης, ότι η συμπληρωματική θεραπεία με ωμέγα-3 (n-3) πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνει τη θνησιμότητα των ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αν και η επίδρασή της ήταν μικρή και μόνο το 5% του πληθυσμού της μελέτης έπαιρνε στατίνες από την αρχή.

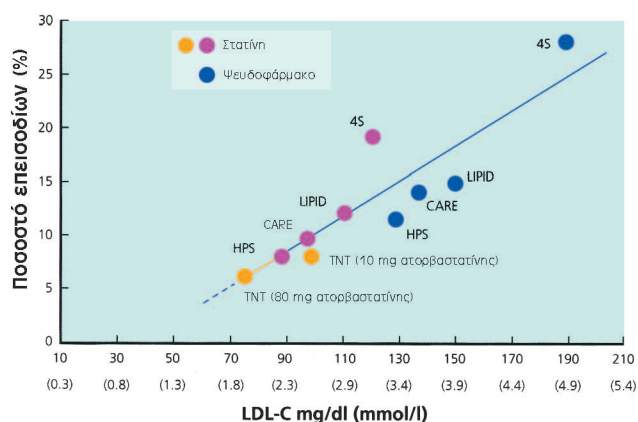
### β-αδρενεργικοί αναστολείς

Τα φάρμακα αυτά μειώνουν το ποσοστό θνησιμότητας κατά περίπου 10–15% κατά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κι έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνουν και την καθυστερημένη θνησιμότητα έπειτα από έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά περίπου 20–25%. Ωστόσο, όσον αφορά στη χρόνια σταθερή στηθάγχη, δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι οι β-αναστολείς μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ότι παρατείνουν την επιβίωση.

### Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE)

Τα φάρμακα αυτά έχουν αποδειχθεί ωφέλιμα στη μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου τόσο στην καρδιακή ανεπάρκεια όσο και μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, οι μελέτες HOPE και EUROPA έδειξαν ότι οι ασθενείς θα μπορούσαν να κερδίσουν περαιτέρω καρδιαγγειακή προστασία με τον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Εντούτοις, στη μελέτη PEACE, η τραντολαπρίλη απέτυχε να παρέχει οποιοδήποτε περαιτέρω όφελος αναφορικά με το θάνατο για καρδιαγγειακά αίτια, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στεφανιαία επαναγγείωση. Τα αρνητικά αυτά αποτελέσματα θα μπορούσαν να εξηγηθούν από το γεγονός ότι η μελέτη δεν περιελάμβανε ασθενείς με διαβήτη ή υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, από το ότι περισσότερο από το 90% αυτών έπαιρναν ασπιρίνη και από το ότι πολλοί ασθενείς είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε επαναγγείωση. Σε μία μετα-ανάλυση αυτών και άλλων μελετών, οι αναστολείς ACE παρείχαν σημαντικό όφελος στη μείωση της θνησιμότητας, των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των εγκεφαλικών επεισοδίων και της επαναγγείωσης. Ως εκ τούτου, συνιστάται επί του παρόντος οι αναστολείς ACE να λαμβάνονται υπ' όψιν για όλους τους ασθενείς με στεφανιαία αρτηριακή νόσο. Ωστόσο, να είναι προαιρετική λύση για τους ασθενείς χαμηλότερου κινδύνου στους οποίους οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ελεγχόμενοι και έχει ήδη προηγηθεί επαναγγείωση.

Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι οι υπερτασικοί ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με αναστολείς ACE δεν αναπτύσσουν κολπική μαρμαρυγή τόσο συχνά όσο εκείνοι που



**Εικόνα 1.3** Ποσοστό καρδιαγγειακών επεισοδίων σε μελέτες δευτερογενούς πρόληψης. LIPID, μακροπρόθεσμη επέμβαση με πραβαστατίνη σε ισχαιμική νόσο. 4S, Σκανδιναβική μελέτη επιβίωσης με συμβαστατίνη. CARE, κολλητερόλη και επαναλαμβανόμενα επεισόδια. HPS: μελέτη για την προστασία της καρδιάς. TNT, αντιμετώπιση νέων στόχων. LDL-C: κολλητερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών.